Aus der I. inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Westend
(Direktor Prof. Dr. F. Umber)

ZUR ERBBIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Vorgelegt von
Ernst Müller
aus Tübingen

Tag der Promotion: 30. 10. 1934

Berlin 1935

198

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Gocht
Referent: Professor Dr. Frh. v. Verschuer
Korreferent: Professor Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A. Oelschläger'sche Buchdruckerei, Calw

Im vergangenen Jahrzehnt erschienen aus der Umberschen Klinik drei Arbeiten, die sich mit der Frage der Heredität des Diabetes mellitus, auf Grund familiär anamnestischer Ermittlungen, beschäftigen. Die erste von H. Seckel wurde im Jahre 1925, die zweite 1930 von W. Finke publiziert. Beide Arbeiten verwandten als Material Krankengeschichten, die auf der Diabetesstation der Klinik aufgenommen waren. Seckel verwandte als Unterlage für seine Untersuchungen 430 Krankenbeobachtungen, während Finke eine weit größere Zahl von 1500 bearbeitete, als Ergänzung der Seckelschen Ergebnisse. In der dritten Veröffentlichung, von K. Landé, wurden 2100 Krankenbeobachtungen bearbeitet, bei denen das Material der beiden vorgenannten Arbeiten mitverwandt wurde. Von allen drei Untersuchern wurden in gewissen, für das Verständnis der erbgesetzlichen Ursachen des Diabetes, wichtigen Fragen auffallende Übereinstimmungen gezeigt.

Wenn es nun wünschenswert schien, weitere diesbezügliche, ergänzende Erhebungen anzustellen, so geschah dies einerseits deshalb, weil die Fehlerquellen, mit denen die klinische Erbforschung ohne Zweifel arbeitet, nur durch Verwendung sehr großen Materials einigermaßen kompensiert werden können, andererseits, weil Reihenuntersuchungen, die sich über einen derartig langen Zeitraum erstrecken und die ein verhältnismäßig sehr gleichmäßiges Beobachtungsmaterial, sowohl was die sorgsame Art der anamnestischen Erhebungen, als auch die Krankenbeobachtungen betrifft, in dieser Art noch nicht veröffentlicht wurden.

Das meinen Untersuchungen zugrunde liegende Material besteht aus den Krankengeschichten aller Diabetiker, seit der letzten diesbezüglichen Publikation aus unserer Klinik, also aus der Zeit seit dem Jahre 1931 bis zum Jahre 1934, die bei uns aufgenommen und behandelt wurden.

*

Bei jedem neuaufgenommenen Kranken wurde, genau so wie in den vergangenen Jahren, eine möglichst genaue Familien- und Stoffwechselanamnese erhoben, bei Kranken, die schon in früheren Jahren einmal auf der Abteilung gelegen hatten, wurde die Erbanamnese den damaligen Krankengeschichten entnommen; dabei mußten selbstverständlich Altersangaben dementsprechend verändert werden.

Im allgemeinen entstammen unsere Erhebungen den sozial weniger gutgestellten Schichten der Bevölkerung. Dies hat einerseits den Vorteil, daß die Kranken unter einigermaßen einheitlichen sozialen Bedingungen leben, andererseits aber auch den Nachteil, daß die Angaben über Krankheiten in der Familie oft nur sehr unvollständig gemacht werden, da Familienkenntnisse und Interesse für Erbkrankheiten bei diesen Kranken mitunter recht gering ist.

Aus diesem Grunde wurden die Ergebnisse der klinischen Erbforschung von manchen Autoren abgelehnt. Da aber die Resultate der Untersuchungen an den Krankengeschichten der hiesigen Abteilung aus nunmehr zwei Jahrzehnten erstaunliche Übereinstimmungen zeigen, ist es sicherlich gerechtfertigt zu behaupten, daß auch der Erbforscher, vorausgesetzt die notwendige Kritik an den Ergebnissen, an solchen klinischen Erhebungen nicht vorbeigehen kann.

Im ganzen handelt es sich um 1372 weitere Krankengeschichten, und zwar von 621 männlichen und 751 weiblichen Patienten. Der Schwere der Erkrankung nach sind es 569 leichte, 530 mittelschwere und 273 schwere Fälle.

Diese verteilen sich auf die Geschlechter wie folgt:

	leicht	mittelschwer	schwer
männlich	19,3%	15,5%	10,5%
weiblich	22,1%	23,2%	9,4%

Bei den leichten und mittelschweren Fällen überwiegt also das weibliche Geschlecht.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Schwere der Erkrankung deutlich ab. Bei der Berechnung des Durchschnittsalters fanden wir bei den leichten Fällen ein Alter von 55 Jahren, bei den mittelschweren von 52 und bei den schweren Fällen von 40

Jahren; Zahlen, die auch dann weitgehend übereinstimmen, wenn wir die einzelnen Jahrgänge getrennt betrachten.

Von den untersuchten Fällen waren:

Kindlich (bis zu 16 Jahren)	26
Jugendlich (bis 40 Jahre)	254
Spätdiabetes, vom 40. Lebensjahr ab	1092

Die Untersuchung, wie oft beide Geschlechter in den einzelnen Altersstufen beteiligt sind, ergab:

	männlich	weiblich
Kindlich	19	7
Jugendlich	146	108
Spätdiabetes	456	636

Der Vergleich dieser mit der vorhergehenden Aufstellung ergibt, daß von den schweren Formen der Erkrankung in der Jugend hauptsächlich das männliche Geschlecht betroffen wird, während bei den leichten Formen im Alter das weibliche Geschlecht weit überwiegt.

Daß in der Ätiologie des Diabetes mellitus eine familiäre Häufung eine Rolle spielt, wurde schon 1874 von Schmitz beobachtet, der bei 21% seiner Diabetiker dieselbe Krankheit in der Familie nachweisen konnte. Von zahlreichen Nachuntersuchern wurde dies an einer teils größeren, teils kleineren Zahl von Krankengeschichten nachgeprüft und bestätigt. So veröffentlicht Joslin 1923 das Untersuchungsergebnis von 2800 Krankengeschichten, bei denen er in 21% der Fälle, und 1927 von 2646 Krankengeschichten, bei denen er in 25,5% familiäres Auftreten von Diabetes fand. John hingegen fand (1927) bei 1000 Fällen nur bei 9,7% erbliche Belastung. Dies ist die kleinste Zahl, die bisher veröffentlicht wurde.

Bei den weiteren, von mir (bis zum 31. XII. 1933) bearbeiteten Fällen (1372) fand sich 349mal die Angabe, daß irgend eines oder mehrere Mitglieder der Familie ebenfalls an Zuckerkrankheit erkrankt ist oder war. Dies entspricht einer Prozentzahl von:

25,437%.

Vergleichen wir dieses Ergebnis mit den von Seckel (26,4 Proz.) und von Finke (26,3%), so zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung. Nehmen wir das Ergebnis der gesamten, auf

der hiesigen Abteilung in dieser Richtung bearbeiteten 3472 Diabetesbeobachtungen zusammen, so kommen wir zu einer Zahl von rund 26%, was mit den von JOSLIN 1927 veröffentlichten Ergebnissen gut übereinstimmt.

Zur Beurteilung dieser Zahlen ist es nun notwendig zu wissen, einerseits, wie häufig die Zuckerkrankheit in der Familie von Nichtdiabetikern gefunden wird, andererseits wie häufig der Diabetes in der Gesamtbevölkerung vorkommt. Die diesbezüglichen Zahlen entnehme ich der FINKEschen Arbeit aus unserer Klinik. Dieser fand bei der Untersuchung von 1000 nichtdiabetischen Patienten, deren Anamnese in dieser Richtung aufgenommen war, in 3,8% der Fälle Diabetes in der Familie. Die große Differenz der beiden Zahlen weißt mit Bestimmtheit auf ein wesentliches heredofamiliäres Moment für das Auftreten der Zuckerkrankheit hin.

Da nach BAUR familiäres Auftreten einer Krankheit, um so mehr für erbliche Bedingtheit derselben spricht, je seltener dieselbe in der Gesamtbevölkerung vorkommt, so seien auch hier nocheinmal die von UMBER und GOTTSTEIN für die Häufigkeit des Diabetes gefundenen Zahlen angeführt. UMBER fand an Hand der ärztlichen Atteste für Fettzulagen für Diabetiker im Kriegsjahr 1916 in Charlottenburg 2,3‰, GOTTSTEIN in Alt-Berlin 1,2—1,3‰ Diabetiker in der Bevölkerung. Nach UMBER leben im Deutschen Reich 100 000 bis 120 000 Zuckerkranke.

Mit der Frage, wieweit an dem Zustandekommen der diabetischen Erkrankung, außer der heredofamiliär bedingten Minderwertigkeit des Inselapparates, äußere Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle spielen, befaßt sich schon im Jahre 1889 MINKOWSKI an der NAUNYNschen Klinik, der an Tierversuchen feststellte, daß bei Resektionen des Pankreas erst dann ein wahrer insulärer Diabetes auftritt, wenn $^9/_{10}$ desselben entfernt wurden. LANDÉ fand bei der Bearbeitung von 2100 Krankengeschichten der hiesigen Diabetesstation, daß nur in 11 Fällen ein Diabetes gefunden werden konnte, der auf dem Wege einer akuten Sialangitis mit nachfolgender Pankreasbeteiligung ausgelöst wurde, und bei diesen Fällen liegt es nahe anzunehmen, daß bereits eine Minusvariante des Inselapparates bestanden hat.

Daraus schließt Umber, daß es mit wenigen, praktisch bedeutungslosen Ausnahmen, keinen Diabetes gibt, der nicht in der Erbmasse des befallenen Individuums präformiert wäre: „Wer nicht mit einer insulären Minusvariante geboren ist, wird nicht diabetisch" (Umber). Peristatische Einflüsse kommen dabei lediglich als auslösende Faktoren in Frage, teils in der Form, daß sie einen Diabetes, der sonst latent geblieben wäre, manifest machen, teils so, daß sie zu einem früheren Ausbruch der Krankheit führen. Dafür sprechen auch die von Umber aus unserer Klinik mitgeteilten Beobachtungen an drei eineiigen Zwillingen.

Daß in der Ätiologie des Diabetes heredofamiliäre Ursachen eine entscheidende Rolle spielen, wird heute wohl von keinem der maßgebenden Autoren mehr bezweifelt. Meinungsverschiedenheiten treffen wir aber bei der Frage nach der Art der Vererbung dieser Krankheit.

Zur Klärung der Frage nach dem Erbgang einer Krankheit stehen dem Kliniker, als Erbforscher, im wesentlichen zwei Untersuchungsmethoden zur Verfügung: Einmal die individualstatistische, genaueste Untersuchung einzelner, besonders charakteristisch erscheinender Stammbäume, und dann durch Familienanamnesen gewonnene Zahlen.

Das mir zur Verfügung stehende große klinische Material wurde nach erbbiologischen Gesichtspunkten geordnet.

Dabei fand sich Heredität, also Vererbung, lediglich in der Aszendenz oder Deszendenz 148, Familiarität, d. h. Vererbung in der Seitenlinie, 128mal. In 73 Fällen fand sich heredofamiliäre Vererbung, also sowohl in der Aszendenz, als auch in der Deszendenz, sowie in der Seitenlinie.

Was die Untersuchung des Erbganges anbetrifft, so wurde, wie schon Finke erwähnt, 1924 eine Arbeit von Danforth, mit einer Berechnung veröffentlicht, durch die dieser nachweist, daß bei einer Häufigkeit einer recessiv vererblichen Erkrankung von 2,5‰ in der Gesamtbevölkerung, in 25 bis 30% der Fälle in der Familie der Erkrankten familiäres Auftreten nachzuweisen sein müsse.

Mit welchen Schwierigkeiten eine derartige Berechnung verbunden ist und wie viele Fehlerquellen gerade bei dem speziellen

Fall der Zuckerkrankheit zu berücksichtigen sind, soll weiter unten besprochen werden. Es sollen deshalb im folgenden meine diesbezüglichen Untersuchungen vorgelegt werden, ohne daß ich mich darauf hin auf einen bestimmten Erbgang festlegen will, da dazu das zu bearbeitende Material nicht geeignet erscheint.

Wie schon weiter oben berichtet, wurde bei 25,4% der von mir bearbeiteten Diabeteskrankenberichte eine heredofamiliäre Belastung festgestellt. Es fragte sich nun, wie häufig bei deren Geschwister ebenfalls Zuckerkrankheit festgestellt werden kann. Die Untersuchung der Geschwister ist für erbbiologische Fragen sehr geeignet; einmal, da dieselben mit dem Merkmalsträger aufgewachsen sind und infolge der langen Beobachtungsmöglichkeit die Angaben am genauesten gemacht werden können. Andererseits ist der Altersunterschied der Geschwister ein relativ geringer, d. h. das Manifestationsalter, in dem die Erkrankung zum Ausbruch kommt, ist in einer mehr oder weniger großen Variationsbreite dasselbe. Dazu kommt, daß die Geschwister in ihrem Genotypus teilweise gleich sind, wodurch auch seinerseits wiederum bedingt ist, daß das Manifestationsalter mehr oder weniger dasselbe sein kann.

Von 181 genau angegebenen und aufgezeichneten Geschwistern waren 51 diabetisch. Dabei wurden die Patienten selbst nicht mitgezählt. Dies entspricht einer Prozentzahl von 28,1%.

Wenn alle Geschwister des Probanden erfaßt werden, dann wurde der nicht zu unterschätzende Fehler nicht berücksichtigt, daß nämlich die jüngeren Geschwister des Kranken noch gar nicht in das Manifestationsalter eingetreten sind.

Es wurde deshalb zum Vergleich die Probandenmethode nur bei den Geschwistern untersucht, die beim Auftreten des Diabetes bei dem Probanden das Manifestationsalter schon erreicht hatten, also gleich alt oder älter waren. Dabei mußte der größeren Genauigkeit wegen die kleinere Zahl der Geschwister mit in Kauf genommen werden. Von 99 Geschwistern, die das Manifestationsalter unseres Patienten erreicht hatten, waren 31 diabetisch, d. h. 31,3%. Die deutliche Erhöhung des prozentualen Anteils der kranken Geschwister ist bemerkenswert.

Zur Beurteilung des überkommenen Erbgutes interessieren uns vor allem die Verwandten in der Aszendenz und unter die-

sen wieder vor allem die Eltern des Probanden. Wir fragen uns dabei einmal, ob bei quantitativ mehr oder weniger großer Belastung, von seiten der Elterngeneration, ein Einfluß auf die Zahl der kranken Kinder festzustellen ist. Dann, ob die Schwere der Erkrankung bei der Generation der Kinder abhängig ist von dem Umstand, daß keines, eines oder beide Eltern krank sind oder waren.

In unseren Untersuchungsreihen hatten 1185 Patienten gesunde Eltern, bei 174 war eines der Eltern und bei 13 waren beide Eltern krank.

Die Frage nach der Zahl der kranken Kinder wurde an solchen Familienberichten verfolgt, bei denen genaue Angaben, sowohl über die Eltern als auch die Geschwister der Patienten zu finden waren. Bei 89 Geschwistern, deren Eltern gesund waren, waren 76 gesund und 13 krank = 11,8%. Bei 118 Geschwistern mit einem kranken Elter, waren 88 gesund und 30 krank = 34%, und bei 25 Geschwistern, bei denen beide Eltern krank waren, waren 17 gesund und 8 krank = 47%. Mit der Zahl der kranken Eltern steigt also die prozentuale Menge der kranken Kinder.

Eine Beeinflussung der Schwere der Erkrankung, in Abhängigkeit von den drei Elterngruppen, konnten wir nicht feststellen. Von den 1185 Patienten mit gesunden Eltern hatten 263 (= 22,2%) einen schweren, 474 (= 40,0%) einen mittelschweren und 448 (= 37,8%) einen leichten Diabetes. Von den 174 Patienten mit einem kranken Elter hatten 18 (= 10,4%) einen schweren, 69 (= 39,6%) einen mittelschweren und 87 (= 50,0%) einen leichten Diabetes. Von den 13 Patienten, bei denen beide Eltern krank sind oder waren, sind 2 (= 15,4%) schwer, 7 (= 53,9%) mittelschwer und 4 (= 30,7%) leicht erkrankt.

Zahlen der erkrankten Großeltern, Onkeln und Tanten oder der Nichten und Neffen haben für die Gesamtbeurteilung wenig Bedeutung, da ihre Überlieferung zu unsicher ist. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß bei gesunden Eltern, bei 20 Kranken eines der Großeltern krank war (= 1,7%) und 36mal bei Onkeln oder Tanten von einer diabetischen Erkrankung berichtet wurde. Nur einmal war die Angabe über

die Erkrankung bei einem Kind eines kranken Geschwisters zu finden.

Da auch noch in neuester Zeit der kindliche Diabetes von manchen Autoren von dem des Erwachsenen, hauptsächlich bezüglich seines Erbganges, abgegrenzt wird, so sollen auch hier die kindlichen Diabetesfälle eine gesonderte Besprechung finden.

Im Ganzen handelt es sich um Krankengeschichten von 26 Kindern unter 16 Jahren. Die Kinder der Patienten wurden deshalb nicht in die Berechnung miteinbezogen, da dieselben insofern eine einseitige Auslese darstellen, als eines der Eltern bei diesen, nämlich der Patient, zuckerkrank ist. Von den Kindern waren 7 Mädchen und 19 Knaben. 7 davon sind erblich belastet. Dies entspricht einer Prozentzahl von 26,9%; was durchaus mit den bei den Erwachsenen gefundenen Zahlen übereinstimmt.

Bei den 7 belasteten Kindern fand sich einmal die Mutter, einmal ein Onkel, einmal ein Bruder, 3mal die väterliche und einmal die mütterliche Großmutter, im letzten Fall auch die Urgroßmutter, diabetisch erkrankt.

Der größeren Seltenheit des kindlichen Diabetes wegen fanden sich auch bei unseren Erhebungen nur kleine Zahlen, die zu klein sind, um stichhaltige Folgerungen daraus ziehen zu können. Doch besteht, nach meinen Ergebnissen, kein Anhaltspunkt dafür, daß sich der kindliche Diabetes auf andere Art und Weise vererbt als der der Erwachsenen.

Krankheitsfaktoren werden in einer Bevölkerungsschicht dann häufiger auftreten, als es der theoretischen Berechnung nach der Fall sein müßte, wenn die Mischung derselben nicht dem Zufall überlassen bleibt, sondern durch Verwandtenehen, wie dies in manchen Inzuchtgebieten Deutschlands der Fall ist, einer einseitigen Auslese unterworfen werden.

Das klassische Beispiel für Inzucht finden wir bei dem jüdischen Volk, das als Fremdkörper in den Völkern, in die es zerstreut war, sich mehr oder weniger streng von denselben abschloß und daher durch Jahrhunderte hindurch Ehen unter sich selbst schloß. Von diesem Gesichtspunkte aus wur-

den auch die Krankengeschichten der jüdischen Patienten, die während der drei Jahre auf unserer Station lagen, untersucht.

Es waren im Ganzen 132 jüdische Patienten, also 9,6% aller Kranken. Von diesen weisen 44 in ihrer Familie erbliche Belastung auf. Dies entspricht einer heredofamiliären Prozentzahl von 33,3%.

Trotzdem möchte ich diesen Zahlen nicht allzugroßen Wert beilegen; einmal handelt es sich um relativ kleine Zahlen und dann wurden nur solche Patienten als Juden geführt, die sich als solche erklärten oder die von den Ärzten als solche erkannt wurden, während alle anderen Patienten jüdischen Blutes unberücksichtigt blieben.

Seckel und Finke finden allerdings bedeutend höhere Zahlen an unserer Klinik. So berichtet Seckel von einer heredofamiliären Belastung von 45%, Finke sogar von 55%. Mit diesen Ergebnissen zusammen scheint es doch wahrscheinlich zu sein, daß bei den Juden der diabetische Krankheitsfaktor häufiger im Genotypus zu finden ist als in der übrigen Bevölkerung Deutschlands.

Der Vollständigkeit wegen wurde noch der Zeitpunkt der Erkrankung bei Eltern und Kindern untersucht. Auf die Frage der Anteposition geht schon Finke näher ein. Hier seien deshalb nur kurz die Ergebnisse aus unserer neuerlichen Untersuchungsreihe mitgeteilt.

Im Ganzen fanden sich bei 90 Patienten Angaben, die in dieser Richtung verwertet werden konnten. Von diesen war bei 46 der Zeitpunkt der Erkrankung der Kinder früher als der der Eltern; bei 44 war das Alter, in dem die Krankheit ausbrach, dasselbe wie das der Eltern oder ein noch höheres.

Auf die individualstatistische Methode wurde bei der Bearbeitung unseres Materials mit Absicht nicht näher eingegangen, da dieselbe im Rahmen eines klinischen Betriebes nur mit größtem Aufwand an Zeit und Geld möglich ist; denn zur Beurteilung einzelner größerer Stammbäume genügt es nicht, sich auf die Angaben der Patienten zu verlassen, sondern, wenn dieselben wertvolle erbbiologische Aufschlüsse bringen sollen, dann ist es notwendig, jedem einzelnen Familienmitgliede nachzugehen und es nicht nur auf Krankheits-

erscheinungen und Glykosurie zu untersuchen, sondern auch diejenigen genauen serologischen Untersuchungen seines Stoffwechsels anzustellen, die allein imstande sind, einen tieferen Einblick in das Wesen der Erkrankung zu gewinnen. In dem Schrifttum der letzten Jahre finden sich derartige Untersuchungen hauptsächlich in der amerikanischen und englischen Literatur, deren Ergebnisse sich aber teilweise widersprechen. Bedeutung wird dabei der Auffassung von Cammidge beigemessen, der aus seinen Erhebungen heraus zu der Schlußfolgerung kommt, daß sich der Diabetes sowohl dominant als auch rezessiv vererbe und daß bei den dominanten Formen die Erkrankung leichter verlaufe als bei den rezessiven. So große Vorteile derartige Einzeluntersuchungen für das Verständnis der Erbbiologie einer Krankheit bieten mögen, so darf bei der Verwertung derselben der durch die kleine Zahl der Untersuchungen bedingte Fehler nicht unterschätzt werden. Werden derartige Untersuchungen aber an einer größeren Zahl von Stammbäumen vorgenommen und die Ergebnisse darauf nach erbbiologischen Methoden bearbeitet, so dürfte dies der genaueste und sicherste Weg für die Forschung nach dem Wesen des Erbganges sein. Derartige Untersuchungen sind seit geraumer Zeit an unserer Klinik, in Arbeitsteilung mit dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik, im Gange.

Betrachtet man den Umstand, daß die häufigste Form des Diabetes der leichte Altersdiabetes ist, der im allgemeinen einen recht gutartigen Verlauf nimmt, dann drängt sich einem die Frage auf, wie weit die Schwere der Erkrankung abhängig ist einerseits vom Genotypus und auf der anderen Seite von den zahlreichen peristatischen Einflüssen und Schäden, denen das Individuum im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, das heißt also, ob nicht viele dieser diabetischen Erkrankungen im Alter, bei geringer diabetischer Anlage, schließlich durch Umwelteinflüsse manifest werden. Um dies entscheiden zu können, ist es notwendig, entweder zwei Individuen von ungleicher Erbmasse, unter genau denselben peristatischen Einflüssen, oder zwei Individuen mit demselben Genotypus unter verschiedenen Umweltseinflüssen, zu beobachten.

Die erste Bedingung wird praktisch in der menschlichen Erbforschung nicht erfüllt werden können. Es bedeutete daher für die Erbforschung beim Menschen einen Fortschritt, als man erkannte, daß es in der menschlichen Pathologie Individuen gäbe, die sich in ihrem Genotypus praktisch gleichen, nämlich die eineiigen Zwillinge.

Eine Zwillingsforschung, die sich auf alle Krankenanstalten Deutschlands erstreckt und durch anamnestische Eruierung alle derartigen Individuen, die zur Untersuchung gelangen, zu erfassen sucht, wird es ermöglichen, auch solche eineiigen Zwillingspaare aufzufinden, die dieselben krankhaften Anlagen in ihrer Erbmasse tragen.

Umber hat kürzlich Beobachtungen an drei eineiigen Zwillingspaaren mitgeteilt, die in ihrer Erbmasse Anlagen zu Diabetes trugen. Dabei war es von besonderem Interesse, daß es sich um eine leichte, eine mittelschwere und eine schwere Form der Erkrankung handelte, die bei beiden Zwillingspartnern denselben Charakter aufwies. Bei der leichten Form zeigte der Zwilling einen leichten, bei der mittelschweren einen mittelschweren und bei der schweren einen schweren Diabetes. Nur die Manifestationsgrade waren je nach den peristatischen Momenten verschieden; so wurde bei der leichten Form der eine Zwillingsbruder deshalb manifest diabetisch, weil er seinen Inselapparat durch starken Biergenuß als Gastwirt mehr in Anspruch genommen hatte, während bei dem Zwillingsbruder die diabetische Anlage überhaupt nur durch eine pathologische Blutzuckerbelastungsprobe nachgewiesen werden konnte. Aber auch bei der starken Überlastung des Inselapparates des Alkoholikers blieb die Art und klinische Erscheinungsform seines Diabetes durch lange Zeit hindurch immer die der leichten Krankheitsform. Dasselbe galt von dem mittelschweren und schweren Charakter der beiden anderen Zwillingspaare.

Beim Diabetes ist die Vererbungsfrage bedeutend komplizierter als z. B. bei der Rot-Grünblindheit oder anderen relativ einfachen, durch objektive Methoden leicht feststellbaren Anomalien. Einmal handelt es sich hier um die pathologische Unterfunktion einer innersekretorischen Drüse, die ebenso wie alle anderen endokrinen Drüsen in engstem Zusammenhang

steht mit dem gesamten endokrinen System, und bei Unterfunktion ihrer Tätigkeit, sei es durch zu geringe Abgabe ihres Hormons, sei es durch Abgabe eines in seiner Zusammensetzung abnormalen Inkrets, auch die Leistung der übrigen innersekretorischen Drüsen, sei es im positiven oder sei es im negativen Sinn, beeinflußt. Hierauf ist auch sicher die häufige Kombination des Diabetes mit anderen konstitutionellen Stoffwechselkrankheiten, vor allem mit Fettsucht und Gicht, zurückzuführen.

Andererseits dürfen wir, wenn wir untersuchen wollen, ob es sich beim Diabetes um ein dominantes oder rezessives Merkmal handelt, nicht lediglich diejenigen Fälle berücksichtigen, bei denen der Diabetes als Krankheit manifest wird, sondern wir müssen dann unter dem Merkmal „Diabetes" alle diejenigen Anomalien des Zuckerstoffwechsels zusammenfassen, die von dem Verhalten beim normalen Menschen abweichen.

Gerade das Erfassen dieser latenten Formen des Diabetes aber bereitet meist die größten Schwierigkeiten. Einerseits kommen nur diejenigen Menschen zur klinischen Beobachtung, bei denen die Störung des Zuckerstoffwechsels einen derartigen Grad erreicht hat, daß krankhafte, für den Patienten subjektiv wahrnehmbare Symptome auftreten; andererseits sind anamnestisch ebenfalls im günstigsten Falle nur die Familienmitglieder faßbar, bei denen die diabetische Anlage zur Krankheit geführt hat.

Alle diejenigen Fälle aber, die unter diesem Schwellenwert liegen, können zuverlässig nur so erfaßt werden, daß der Erbforscher alle Familienmitglieder ohne Ausnahme durch genaue Untersuchung ihres Zuckerstoffwechsels in Gesunde und solche trennt, bei denen eine diabetische Anlage vorhanden ist. Abgesehen davon, daß es in einem klinischen Betrieb unmöglich ist, allen Familienmitgliedern nachzugehen, da diese ja meist auch örtlich weit voneinander getrennt sind, ist auch die methodische Unterscheidung der Gesunden von den leicht Abnormalen nicht immer sicher zu erfassen.

Solange nur diejenigen Kranken in Betracht gezogen werden, bei denen die Stoffwechselstörung zu einer Ausscheidung von Zucker geführt hat, ist die Trennung einfach. Wir müssen

aber auch alle diejenigen Familienmitglieder hinzurechnen, bei denen die Toleranzgrenze gegenüber Kohlehydrat nicht mehr als normal angesehen werden kann, sowie diejenigen, bei denen die Blutzuckerbelastungskurve einen abnormen Verlauf zeigt.

Schwierig bei der Beurteilung des Erbganges scheint auch die Tatsache zu sein, daß sich der Diabetes in jedem Lebensalter manifestieren kann, und Individuen, bei denen im späteren Leben die Krankheit noch zum Ausbruch kommt, in den früheren Jahren noch einen völlig leistungsfähigen Inselapparat gegenüber unseren klinischen Prüfungsmethoden aufweisen können. So wurden an der hiesigen Stoffwechselabteilung wiederholt Fälle beobachtet, in denen ein verdächtiges Familienmitglied genauestens bezüglich Toleranz und Blutzuckerbelastung mit Dextrose untersucht und als normal befunden wurde und bei dem dann einige Jahre später dennoch ein Diabetes manifest wurde

Diese Schwierigkeit in der Beurteilung des Erbganges der Erkrankung läßt sich nur durch die Anschauung überbrücken, daß Schwere der Krankheit und Manifestationsalter in engem Zusammenhang miteinander stehen, beide in dem Genotypus des Individuums tief begründet sind und durch peristatische Einflüsse nur in sehr geringem Maße variiert werden können.

Unter diesen Voraussetzungen lassen sich die gefundenen Zahlen verwerten. Die Festlegung eines bestimmten Erbganges soll aber weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

In der Zeit vor der Entdeckung des Insulins wurde durch natürliche Auslese die Verbreitung der Zuckerkrankheit dadurch eingedämmt, daß dieselbe eine Zeugungsunfähigkeit der befallenen Individuen bedingt und sich dadurch sozusagen von dem weiteren Erbgang ausschaltete. Seitdem aber durch die Entdeckung des Hormons des Inselapparates der Diabetiker in seinem somatischen Zustand weitgehend dem Gesunden gleicht, auch in bezug auf seine Potentia generandi, ist auch der diabetischen Minusvariante die Möglichkeit gegeben, sich in enormem Umfang in der Bevölkerung zu vermehren. An Stelle der natürlichen Auslese wird das Erbgut der Gesamtbevölkerung durch eine stetig wachsende Gegenauslese verschlechtert werden. Dies um so mehr, als der insulinisierte Diabetiker sich

selbst nicht krank fühlt und auch in den meisten Berufen als vollwertiges Mitglied der Gesellschaft angesehen werden muß, da seine Arbeitskraft der des Gesunden gleicht. Darauf hat Umber wiederholt hingewiesen.

Das diabetische Einzelindividuum kann durch Insulin arbeitsfähig und sozial vollwertig werden. Um so unheilvoller kann sich diese Errungenschaft der Therapie für den Gesundheitszustand des ganzen Volkes und der ganzen Menschheit auswirken, wenn nicht der Ausbreitung durch zielbewußte Maßnahmen Schranken gesetzt werden.

Literaturverzeichnis.

1. Baur, Fischer, Lenz, Menschl. Erblichkeitslehre, München 1927.
2. Camidge, Diab. mell. and heredit. Brit. med. J. 1928.
3. Danforth, theoretical distribution of hered. traits in man. Amer. J. med. Sci. 1928.
4. W. Finke, über Diabetes mellitus als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten. Z. f. kl. Med. 1930, 114.
5. E. Fischer, Fortschritte der menschlichen Erblehre, als Grundlage eugenischer Bevölkerungspolitik.
6. Grotjahn, soziale Pathologie, Berlin 1923.
7. Glatzel, Hans, Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. kl. Med. 117, 632.
8. Irving, Sherwood, Wright, Hereditary and familial diabetes mellitus. Amer. med. Sci. 182, 484—497 (1931).
9. Kennedy, S., Hereditary diabetes mellitus. J. americ. med. assoc. 96, 241.
10. Landé, Kurt, Ursächliche und auslösende Faktoren des Diabetes bei 2100 Zuckerkranken. Kli. Wo. Februar 1931.
11. Luxenburger, Hans, Theoretische und praktische Bedeutung der Zwillingsforschung. Nervenarzt 3, 1930.
12. Maklin, Madge, inhered. anomalies of metabolism. I. Diabetes mellitus. J. Hered. 24, 349.
13. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1906.
14. Pincus, Gregory und Priscalla, White, on the inhereditance of diabetes mellitus Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 19, 631.
15. Pollak, L., Untersuchungen zur Pathogenese des Diab. mel. Wien. klin. Wo. 1932, 257.
16. Rössle, Innere Krankheitsbedingungen. Aschoff, Pathol. Anat. 1928.
17. Seckel, Beobachtungen über heredofam. und konstitut. Häufung von Stoffwechselanomalien bei diab. mel. Z. kli. Med. 1926.
18. Siemens, die Zwillingspathologie, Berlin 1924.
19. Siemens, die allgemeinen Ergebnisse der menschlichen Mehrlingsforschung. Z. indukt. Abstammungslehre 1932.
20. Umber, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg 1925.

21. Umber und Gottstein, Diabetes und Krieg. Deutsche med. Wschr. 1927, 1.
22. Umber und Rosenberg, Gibt es einen traumatischen Diabetes. Kl. Wschr. 1927.
23. Umber, Das Schicksal der Zuckerkranken, Deutsche Med. Wschr. 1932.
24. Umber, Diabetes, bei 3 eineiigen Zwillingspaaren. Deutsche med. Wschr. 1934, 15.
25. v. Verschuer, Allgemeine Erbpathologie des Menschen. Erg. Path. 26, 1—58.
26. v. Verschuer, Ergebnisse der Zwillingsforschung. Verh. Ges. phys. Anthrop. 6, 1932.
27. Weitz, W., Über die Häufigkeit des Vorkommens des gleichen Leidens bei den Verwandten eines an einem einfach rezessiven Leiden Erkrankten. Arch. Rassenbiologie. 27, 1932.

Lebenslauf.

Als Sohn des Universitätsprofessors für Anatomie, Friedrich Müller, wurde ich in Tübingen am 12. Juni 1908 geboren. Dort besuchte ich das humanistische Gymnasium, bis mein Vater im Jahre 1924 als Ordinarius an die Universität Graz in Steiermark berufen wurde. Dort besuchte ich das Staatsrealgymnasium, an dem ich im Sommer 1927 das Reifezeugnis erhielt. Das erste Semester studierte ich in Graz. Im Sommersemester 1928 besuchte ich dann die Universität Tübingen, um dann die restlichen vorklinischen und die beiden ersten klinischen Semester (im Ganzen 5) wieder an der Universität Graz zuzubringen, wo ich auch das erste Rigorosum ablegte. In den darauf folgenden Semestern an der Universität in München legte ich die zur Anrechnung der österreichischen Prüfungsergebnisse notwendigen Nachprüfungen in Zoologie und Botanik ab. Nach zwei Semestern in München verbrachte ich den Rest der Studienzeit an der Universität Berlin, wo ich am 23. Oktober 1933 mein Staatsexamen beendete. Das praktische Jahr begann ich an der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Direktor Professor Umber). Dort blieb ich bis zum 15. Juni 1934. Die restlichen Monate des praktischen Jahres arbeitete ich am pathologischen Institut desselben Krankenhauses (Direktor Professor Koch).